

**KORSZERŐ KÉPALKOTÓ ELJÁRÁSOK ALKALMAZÁSA
STURGE-WEBER SZINDRÓMÁBAN:
KLINIKAI VONATKOZÁSOK**

*Ph.D. értekezés tézisei
(összefoglalás)*

Dr. Alkonyi Bálint

PTE ÁOK Neurológiai Klinika

PET Center, Children's Hospital of Michigan, Detroit, USA

Doktori iskola és program vezetője: Prof. Komoly Sámuel, az MTA Doktora

PhD mentor: Dr. Pfund Zoltán Ph.D.

Mentor: Dr. Juhász Csaba Ph.D. (Detroit, USA)

Pécs

2011

I. HATTÉRINFORMÁCIÓK

I.A. A STURGE-WEBER SZINDRÓMA

Az enkefalofaciális angiomatózisként is ismert Sturge-Weber szindróma (SWS) egy ritka, sporadikusan megjelenő veleszületett neurokután betegség. Egyike a fakomatózis betegségcsoportba sorolt kórképeknek. Az SWS becsült incidenciája 1/50000, és mindkét nemet azonos arányban érinti. Habár a betegséghez vezető genetikai és környezeti faktorok nem tisztázottak, a kórkép sporadikus előfordulása és jól lokalizált természete egy (eddig nem felfedezett) szomatikus mutáció szerepét sugallja. Feltételezések szerint a terhesség első trimesztere alatt egy lokalizációhoz kötött érfejlődési zavar történik, mely az arc bőr, szem és agy vaszkulaturájának funkcionális és morfológiai károsodásához vezet. A szindróma klasszikus kután manifesztációja az elsősorban a nervus trigeminus ellátási területének megfelelően mutatózó élénk-piros naevus (az ún. naevus flammeus). Az SWS-t jellemző koponyán belüli érfejlődési rendellenesség, a leptomeningeális angióma, vélhetően a primitív kefalikus vénás plexus rendellenes intrauterin fejlődéséből származik. Feltehetően a facialis ektoderma és az agy parieto-okcipitális részét formáló velőcső-rész embrionális közelsége áll az arc bőr és az agy hátsó területeinek együttes érintettségének hátterében.

A leptomeningeális angióma az elsődleges intrakraniális elváltozás SWS-ben, mely vénás keringési zavarhoz és ezáltal másodlagosan további patológiás eltérésekhez (mint pl. agyi atrófia vagy kérgi kalcifikáció) vezet. Az intrakraniális patológia az esetek döntő többségében az agy egyik féltekéjét érinti, habár kétoldali koponyaűri elváltozások a betegek 7.5-15%-ában észlelhetők. Az érintett agyi területek krónikus károsodása különböző fokú neurológiai manifesztációkhoz vezet, melyek közül a korai kezdetű epilepszia, stroke-szerű epizódok, látótérkiesés, hemiparézis, migrén és mentális retardáció a leggyakoribbak. A neurológiai tünetek gyakran progrediálnak és eredményeznek jelentős neuro-kognitív hanyatlást SWS-ben. A betegség klinikai lefolyása azonban rendkívül variábilis. Fontos kiemelni, hogy a klinikai lefolyást befolyásoló tényezők nem kellően tisztázottak, és a szokványos képalkotó eljárások valamint korai klinikai tünetek nem nyújtanak kielégítő prognosztikai információt a későbbi progresszió mértékét illetően.

Az SWS által érintett agy szövettani vizsgálata abnormálisan fejlődött, kanyargós, vastag falú vénás érkepleteket ábrázol a megvastagodott lágyagyhártyán. Az angióma alatti agykéreg gyakran atrófiás, valamint gliózist, idegsejtpusztulást és kalcifikációt mutat. Az angiómával azonos oldalon található choroid plexus is gyakran érintett és megnagyobbodott. A koponya CT-n is látható agykérgi és kéreg alatti kalcifikációk vélhetően az endotél-, peritél- és gliasejtek anoxiás károsodásának következményei. Az agyi erek kóros permeabilitása és a következtetésként fokozott fehérje és kalcium átteresztőképesség is valószínűleg szerepet játszik az állományi mészlerakódásban. Az angiómához közeli agykérgi erek vékonyak és a progresszív hialinizáció és szubendotéliális proliferáció következtében beszűkültek. A szerkezetileg és funkcionálisan sérült erek patogenezisében a károsodott beidegzés mellett a megváltozott extracelluláris mátrix fehérje expresszió is fontos tényezőnek tűnik. Feltehetőleg az abnormális leptomeningeális erek keresztül zajló károsodott felületes vénás keringés perfúzió zavart, vénás sztázist és krónikus hipoxiát vált ki az érintett régió szürke- és fehérállományában egyaránt. Gyakran megfigyelhetők további, vélhetően kompenzatórikus jelenségek, például a prominens transzmedulláris vénák megjelenése, hipoxia-generált angiogenezis és funkcionális reorganizáció. Mindezen összetett folyamatok nem pontosan tisztázottak, és további kutatást érdemelnek. A

krónikus agykérgi iszkémia számos patológiai jellemzővel, így a vér-agy gát és az anyagcsere lokális funkciózavarával függ össze. A véráramlás károsodott autoregulációja az epilepsziás rohamok okozta átmeneti oxigén és anyagcsere igény fokozódásával kombinálódva jelentősen hozzájárul a progresszív agyszöveti sérüléshez és a velejáró neuro-kognitív hanyatláshoz. Továbbá nemrégiben megjelent adatok arra utalnak, hogy a leptomeningeális angióma, az arc naevus flammeus-ához hasonlóan, nem sztatikus lézió, hanem születés után is proliferatív folyamaton megy keresztül. Érdekes módon a megnövekedett endotélsejt képződés mellett a `hypoxia-inducible factor` (HIF- α) és a `vascular endothelial growth factor` (VEGF) fokozott expresszióját mutatták ki sebészileg eltávolított angiómaszövetben. További vizsgálatok szükségesek, hogy feltárjuk, vajon a folyamatos érképződés egy jövőbeli terápiás célpontot jelenthet-e SWS-ben. Fontos azt is megjegyezni, hogy agykérgi fejlődési malformációk (mint pl. a polimikrogíria vagy a fokális kortikális diszplázia) gyakran láthatóak az epilepsziasebészeti eljárásokon átesett SWS-es betegek szövettani mintáin és nemcsak az angióma közvetlen szomszédságában fordulnak elő. A korai (intrauterin) iszkémiás agyi károsodás valószínűleg nagymértékben hozzájárul ezen epileptogén léziók kialakulásához.

I.B. A STURGE-WEBER SZINDRÓMA NEUROLÓGIAI VONATKOZÁSAI

Az SWS neurológiai tünetei jelentős változatosságot mutatnak és különböző mértékben progrediálnak. Egyes SWS-es gyermekek közel normális fejlődést mutatnak, míg mások súlyos epilepsziás rohamokban szenvednek és jelentős neuro-kognitív károsodást mutatnak. Az epilepsziás roham gyakran az első tünete a szindrómának. Epilepsziás rohamok a betegek 80-85%-ában fordulnak elő, és az első roham az esetek többségében (kb. 75%-ában) az első életév alatt jelentkezik. Mindkét féltekei érintettséggel bíró (bilaterális) SWS-es betegeknél az epilepszia gyakorisága még magasabb, és az első rohamok általában hamarabb jelennek meg, mint unilaterális SWS-ben. A motoros szimplex parciális és a komplex parciális rohamok dominálnak, de infantilis spazmus is előfordulhat. Az epilepszia lefolyása lehet jóindulatú SWS-ben, azonban az újszülöttkori kezdet gyakran súlyos, gyógyszeresen nehezen kontrollálható rohamokhoz és ezzel részben összefüggően jelentős kognitív károsodáshoz vezet. Fontos kiemelni, hogy a tapasztalatok szerint a késői kezdetű, jól kontrollálható epilepszia kedvezőbb neurológiai kimenetellel párosul. Az epilepsziás rohamokat a betegek 40-50%-ában lehet gyógyszeresen kontrollálni. Amennyiben a gyógyszeres antiepileptikus terápia nem biztosít megfelelő roham-kontrollt, epilepszia-sebészeti eljárások, elsősorban hemiszferektómia vagy fokális rezekció alkalmazása válik megfontolandóvá. Nem meglepő, hogy az érintett agyi régió alapos műtét előtti kiértékelés után, korai életkorban végzett teljes rezekciója jó eséllyel vezet kedvező kognitív kimenetelhez és rohammentességhez. Fontos kiemelni, hogy bilaterális SWS-ben is beszámoltak már sikeres epilepszia-sebészeti beavatkozásról, habár a prognózis ebben a betegcsoportban összességében kedvezőtlenebb.

Az SWS egyik jellemzője a stroke-ok és stroke-szerű epizódok időszakos megjelenése, melyek epilepsziás tevékenységhez nem köthető akut, általában átmeneti, szenzoros vagy motoros funkciózavarral vagy látótérkieséssel járnak. A végtaggyengeség akár hosszabb ideig is perzisztálhat vagy állandósulhat egy súlyos stroke-szerű epizódot követően. Habár ezen akut vaszkuláris események pontos mechanizmusa nem ismert, a háttérben visszatérő vénás trombózisokat valószínűsítenek.

A beteg gyermekek mintegy 50-60%-a fejlődésében visszamaradott és/vagy mentálisan retardált. A progresszív szellemi hanyatlás gyakran függ össze a korai kezdetű, kontrollálhatatlan epilepsziával. Mivel azonban az átlag alatti szellemi teljesítőképesség jóval gyakoribb SWS-ben, mint SWS-hez nem köthető epilepsziában (50-80% vs. ~25%), valószínűleg más, SWS-re specifikus neurológiai és patológiai tényezők is hozzájárulnak a mentális retardációhoz. Kiemelendő például, hogy egy nemrégiben megjelent tanulmány szoros összefüggést talált az angióma oldali féltéke fehérállományi atrófiája és a betegek (IQ-val mérhető) kognitív károsodása között. A szellemi teljesítmény csökkenése mellett az SWS-ben szenvedő gyermekeknél a neuropszichológiai zavarok széles spektruma fordulhat elő, mint például hangulatzavar, non-kompliance, figyelemhiány-hiperaktivitás zavar (ADHD), autizmus és oppozíciós viselkedés.

További jellegzetes neurológiai eltérések még SWS-ben a migrén, hemiparézis és hemianópia; az utóbbi kettő súlyos roham vagy stroke-szerű epizód után hajlamos a hirtelen romlásra.

A tudomány jelenlegi állása alapján az SWS nem megelőzhető és nem gyógyítható. A neurológiai komplikációk kezelése nagymértékben az epilepsziás rohamok kontrollálására szorítkozik. Mivel a rohamok a komplikált migrénnel és stroke-szerű epizódokkal együtt további agyi iszkémiához és anyagcserezavarhoz vezetnek, általában agresszív gyógyszeres antiepileptikus kezelés javasolt. Az alacsony dózisú acetil-szalicilsav csökkentheti a stroke-szerű epizódok előfordulását, habár erre igazán meggyőző evidenciák még nincsenek. Ismerve, hogy a korai rezekciós műtét nemcsak az epilepszia, hanem a kognitív funkciók szempontjából is gyakran vezet kedvező kimenetelhez, fontos lenne korai szakban kiválasztani azokat a betegeket, akiknek állapota sebészi terápia nélkül valószínűleg nagymértékben progrediál. A betegség patomechanizmusának és a változó neuro-kognitív kimenetel hátterének pontosabb ismerete nagy lépést jelentene jövőbeli terápiás célpontok kifejlesztésében. Az ezirányú kutatás fontos eleme az SWS által érintett agy *in vivo* vizsgálata modern képalkotó eljárásokkal.

I.C. KORSZERŰ AGYI KÉPALKOTÓ ELJÁRÁSOK STURGE-WEBER SZINDRÓMÁBAN

Mágneses rezonancia képalkotás (MRI) SWS-ben. A konvencionális MRI technikákat gyakran használják az SWS diagnózisának felállítására, a koponyaűri érintettség kiterjedésének és súlyosságának, valamint a progresszív agyi károsodás megítélésére. Az általános klinikai gyakorlatban alkalmazott MRI protokoll legalább natív spin-echo T1 és T2 súlyozott, továbbá poszt-gadolinium T1 súlyozott szekvenciákat foglal magába. Az utóbbi módszer `gold standard`-nak számít a szindrómára jellemző leptomeningeális angióma ábrázolására. Az SWS további jellegzetes, konvencionális T1 és T2 súlyozott szekvenciákkal is ábrázolható képalkotó jellemzői az agyállományi sorvadás (mind szürke-, mind fehérállományt érintő atrófia) és a koponya egyoldali hipertrófiája.

A szokványos MRI szekvenciák nem érzékenyek az apró strukturális eltérésekre (pl. apró angiómákra), és nem alkalmasak a központi idegrendszeri károsodás funkcionális vonatkozásainak kiértékelésére. Ezért újabb, korszerű MRI technikák kerültek (főképpen tudományos) felhasználásra. A teljesség igénye nélkül érdemes néhány technikát kiemelni. A `susceptibility weighted imaging` (SWI) például részletes képet nyújt a kórosan kitágult mély agyállományi vénás hálózatról, choroid plexusokról és kalcifikált gyrusszerű abnormitásokról. A

'perfusion weighted imaging'-et (PWI) alkalmazó tanulmányok csökkent vér-perfúziót mutattak ki a kontrasztanyag-halmozás régiójában. A perfúziós zavar azonban a leptomeningeális angióma területén túl is kimutatható a látszólag nem érintett agyállomány károsodását jelezve. Az elmúlt évtizedben egyre elterjedtebbé vált a 'diffusion tensor imaging' (DTI), amely a fehér- és szürkeállományi (akár enyhe) mikrostrukturális eltérések mérésére alkalmas MRI technika. A DTI lényegében a vízmolekulák diffúzióját méri, mely az idegpályák mentén szabadabb, mint arra merőlegesen. Az egyes képelemekben (voxelekben) mért diffúzióra alkalmazott modell (diffúzió tenzor modell) segítségével hasznos paraméterekhez juthatunk. Ilyen például a frakcionális anizotrópia (FA), amely a diffúzió irányultságát, aszimmetriáját számszerűsíti. Egy másik fontos DTI paraméter a vízmolekulák mobilitását jellemző átlagos diffuzivitás (MD). A nyers DTI adatok feldolgozása többféleképpen történhet; fontos megjegyezni az FA és MD paraméter térképek 'region of interest' (ROI) valamint voxel szintű analitikai módszereit. Az FA és MD értékek kóros eltéréseit (általában FA csökkenést és/vagy MD növekedést) észlelhetjük az agyszöveti integritás megbomlását okozó patológiai folyamatokban. Korábbi DTI vizsgálatok SWS-ben a fehérállomány mikrostrukturális károsodását mutatták a nyilvánvaló agykérgi abnormitások régióján kívül is. Súlyosabb diffúziós eltérések voltak kimutathatóak a hátsó (parieto-okcipitális) fehérállományi területeken a rosszabb kognitív funkcióval bíró betegeknél. Egy másik, DTI traktográfiát (fehérállományi pályák térképezését) alkalmazó tanulmány az angióma oldali kortikospinális pálya integritásának károsodását igazolta a motoros tünetek klinikai megjelenése előtt. A DTI továbbá képes az SWS korai szakában a felgyorsult mielinizáció kimutatására, mielőtt a hagyományos MRI szekvenciák mutatnának erre utaló eltérést. Összefoglalva, a DTI technika érzékeny módszer az SWS-es betegek korai agyi mikrostrukturális károsodásának detektálására, még azelőtt, hogy makroszkópos eltérések válnának nyilvánvalóvá standard képalkotó módszerekkel. Egy másik MRI felhasználás, az MR volumetria objektív, kvantitatív módszer, mely globális agyi, valamint szegmentált szürke- és fehérállományi volumencsökkenés mérésére alkalmas nagy felbontású MRI szekvenciák felhasználásával. Egy korábbi, féltekei atrófiát jellemző szemikvantitatív pontszámokat felhasználó tanulmány szoros összefüggést talált az agyi atrófia és az összklinikai kép súlyossága között. Hasonlóan, egy későbbi, kifinomultabb technikát alkalmazó vizsgálat eredménye azt mutatta, hogy az angióma oldali fehérállomány sorvadásának mértéke (de nem a szürkeállomány volumencsökkenése) a kognitív funkciók (IQ) megbízható, független markere.

Fontos hangsúlyozni, hogy a DTI és MR volumetria vizsgálatok eredményei a fehérállományi integritás fontosságát húzzák alá. Az adatok arra utalnak, hogy a fehérállomány korai szakban történő sikeres megóvása a további károsodástól kívánatos volna a súlyos klinikai kimenetel megelőzése céljából SWS-ben.

Pozitron emissziós tomográfia (PET) SWS-ben. A PET a 'single photon emission computed tomography'-val (SPECT) egyetemben non-invazív *funkcionális* képalkotó eljárás, mely különböző kémiai funkciók térképezésére, mérésére alkalmas az agyban és más szervekben. Fizikai alapját az instabil izotópok bomlása során emittált pozitronok képezi. A PET technika egy egymással szemben elhelyezett detektorokat magába foglaló kamera felhasználásával regisztrálja a felszabadult pozitron és egy közeli elektron ütközése során keletkező nagy energiájú, ellentétes irányba (~180°) mozgó fotonokat. A PET felvételek általában milliméter nagyságrendű térbeli felbontóképességgel bírnak, így a SPECT-nél élesebb, jobb felbontású képet biztosítanak, továbbá jobb jel-zaj arány jellemzi őket. A pozitron-kibocsátó izotóppal jelzett kémiai anyag (tracer) biokémiai és fiziológiai reakcióinak matematikai leírását biztosító kinetikus modellek lehetőséget adnak a vizsgált biológiai folyamat kinetikájának, mértékének karakterizálására.

A leggyakrabban használt PET tracer az agyi cukoranyagcsere mérésére alkalmas 2-deoxy-2[¹⁸F]fluoro-D-glükóz (FDG). Egyensúlyi állapotban a mért FDG felvétel a külsőleg felvett glükóz felhasználását tükrözi. Ennek mértéke az agyban nagymértékben függ a szinapszisok sűrűségétől és az adott struktúra funkcionális aktivitásától. Fontos megjegyezni, hogy a cukoranyagcsere abszolút mértéke és annak agyi mintázata nagyfokú fejlődési változást mutat az első életév során. Egyéves kor után az agy cukoranyagcsere mintázata (területi és lebenyszintű eltérések) lényegében állandósul. Ezért a fokális FDG felvétel csökkenés (hipometabolizmus) vagy növekedés (*hipermetabolizmus*) megbízhatóan azonosítható az aktivitás-térképeken az abszolút anyagcsere mértékének kiszámítása nélkül. Olyan kórképekben, mint az SWS, amely az esetek döntő többségében az egyik féltekét érinti, az ellenoldali félteke mintegy belső kontrollként használható az egyoldali fokális károsodások kvantitatív kiértékeléséhez. Az FDG PET-et egyre gyakrabban használják a neurológiában a gyógyszeresen kontrollálhatatlan epilepsziás betegek epilepszia-sebészeti műtét előtti kivizsgálásának részeként. Habár az FDG PET rutinszerű alkalmazása jelenleg nem elterjedt az SWS-es betegek neuroradiológiai kiértékelésében, rendkívül hasznos információkat nyújthat a páciens neurokognitív károsodásának funkcionális agyi vonatkozásairól. SWS-ben az FDG PET rendszerint csökkent cukoranyagcserét (hipometabolizmust) jelez az angióma alatti agyszövetben, és gyakran a vaszkuláris malformációk régióján túl is. Korábbi vizsgálatok azt is kimutatták, hogy az enyhe/közepes fokú agykérgi hipometabolizmus kiterjedése azoknál a gyermekeknél nagyobb, akiknek gyakoribbak az epilepsziás rohamai. Ezzel összefüggésben az is ismertté vált egy nemrégiben közölt vizsgálatból, hogy a kérgi hipometabolizmus progressziója elsősorban az első 3 életév során zajlik és a gyakoribb rohamok (gyógyszeresen kontrollálatlan epilepszia) fontos tényezői ennek a fokozódó funkcionális károsodásnak. Összességében az anyagcsere-képalkotó adatok is a korai, agresszív rohamkontroll fontossága mellett érvelnek SWS-ben szenvedő epilepsziás betegeknél. A megszokott hipometabolizmussal szemben néhány csecsemő esetében érdekes módon interiktálisan növekedett fokális agykérgi cukoranyagcserét (*hipermetabolizmust*) észleltek. Ezzel a megfigyeléssel párhuzamosan fokozott regionális agyi vérperfúziót detektáltak SPECT-tel olyan SWS-es csecsemőkben, akiknek epilepsziás rohamuk korábban nem volt. Ez a *hiperperfúzió* idővel a klasszikus hipoperfúziós mintázatba váltott át. A *hiperperfúzió* és *hipermetabolizmus* jelenségének mechanizmusa és potenciális klinikai prognosztikai jelentősége azonban még nem ismert. Az agykérgi csökkent cukoranyagcsere súlyossága és kiterjedése a kognitív funkció fontos képalkotó markere. Érdekes módon ugyanakkor a kérgi hipometabolizmus kiterjedése és a kognitív funkció (IQ) kapcsolata összetett és valószínűleg nem lineáris. Olyan tényezők, mint például a szerkezeti és funkcionális agyi károsodás kezdete és időbeli lefolyása, valószínűleg befolyásolják a szellemi hanyatlás mértékét. Ezt az elképzelést támogatja Lee és munkatársainak tanulmánya, mely szokatlanul megtartott IQ értékeket írt le korai, kiterjedt féltekei károsodást elszenvedett (súlyos, kiterjedt kérgi hipometabolizmust mutató) SWS-es gyermekekben. A legvalószínűbb magyarázat erre a jelenségre, hogy a korai életkorban jelenkező súlyos anyagcsere-károsodás hatékony reorganizációs folyamatot indít el a még jelentős plaszticitást mutató agy megtartott funkciójú régióiban. A hatékony reorganizációt az ismétlődő epilepsziás rohamok kártékony hatása is jelentősen befolyásolhatja. PET vizsgálatok hasznos adatokat nyújthatnak a funkcionális reorganizációval kapcsolatban is, mely egyoldali SWS-ben valószínűleg egy fontos és lehetséges kompenzációs folyamat. Fontos azonban megjegyezni, hogy ezek a folyamatok a kétoldali agyi érintettséget okozó, ritkább SWS altípusban valószínűleg korlátozottabbak. Ez valószínűleg az egyik oka a bilaterális SWS általában súlyosabb klinikai fenotípusának.

Habár az SWS klinikai és kutatási gyakorlatában az FDG a leggyakrabban használt PET tracer, a kórkép patofiziológiájának további érdekes részleteit segíthetik feltárni az olyan aminosav jelzőanyagok, mint a [^{11}C]metionin vagy a [^{11}C]leucin. Ezek a PET jelzőanyagok, hasonlóan az agytumороkhoz, ahol a tumoros szövet proliferatív aktivitását képesek *in vivo* becsülni, alkalmasak lehetnek SWS-ben a koponyaűri angióma esetleges proliferációjának mérésére.

II. CÉLKITŰZÉSEK

Röviden összefoglalva, vizsgálataink célja az SWS által érintett agy strukturális és funkcionális károsodásának felmérése és annak klinikai valamint patofiziológiai vonatkozásainak értékelése volt korszerű képalkotó technikák felhasználásával. Különös hangsúlyt fektettünk az egyes neuroradiológiai eltérések neurológiai, neuro-kognitív prognosztikai értékének feltárására.

Specifikusan a következő kérdésekre kerestünk válaszokat:

A. Korábbi tanulmányok SWS-ben szoros összefüggést véltek felfedezni az agyi szövetkárosodás mértéke, lokalizációja és a klinikai fenotípus között. A legtöbb korábbi vizsgálat az agykéreg változásaira koncentrált, mivel hagyományos képalkotó vizsgálatok ezt tették leginkább lehetővé. A közelmúltban közzétett eredmények azonban arra utalnak, hogy szubkortikális eltérések, például az érintett oldali fehérállomány volumencsökkenése, a kognitív diszfunkció prognosztikai markerei lehetnek. Ezért az első vizsgálatsorozatban a szubkortikális (talamusz és szubkortikális fehérállomány) mikrostrukturális és funkcionális változásokat elemeztük. A következő kérdésekre kerestünk választ:

1. Hasonlóan a fehérállományi és kérgi elváltozásokhoz, fellelhető-e strukturális ill. metabolikus károsodás az unilaterális SWS-es betegek angióma oldali talamuszában? Ha igen, ez milyen mértékben függ össze a kortikális patológiával?
2. A képalkotó eljárásokkal feltárt talamikus aszimmetria független markere lehet-e finommotoros vagy kognitív funkcióbeli károsodásnak?
3. Mely fehérállományi területek érintettek leggyakrabban SWS-ben?
4. Van-e detektálható ellenoldali fehérállományi eltérés unilaterális SWS-ben?
5. Kimutathatóak-e specifikus fehérállományi régiók, melyek abnormitása összefügg a neuro-kognitív (finommotoros vagy kognitív) tünetek súlyosságával?

B. Az FDG PET általában különböző mértékű és kiterjedésű szürkeállományi hipometabolizmust detektál SWS-ben. Érdekes módon egy paradoxnak tűnő, epilepsziás rohamokhoz nem kötődő fokális kortikális glükóz hipermetabolizmust írtak le néhány fiatal SWS-es betegben. Ennek az érdekes interiktális metabolikus mintázatnak a klinikai relevanciáját még azonban nem tárták fel. Ezért a következő kérdéseket vetettük fel:

6. A betegség lefolyásának melyik szakaszára jellemző ez az interiktális agykérgi *hipermetabolizmus*? Összefügghet-e ez a jelenség az epilepszia klinikai megjelenésével SWS-es betegekben?

7. "Mi lesz a sorsa" a betegség lefolyása során a kortikális glükóz *hipermetabolizmus*nak?

C. Nemrégiben közölt adatok szerint a leptomeningeális angióma nem egy statikus patológiai eltérés, hanem idővel dinamikusan változik és proliferatív folyamatok zajlanak benne. Egy fehérjeszintézis *in vivo* becslésére alkalmas aminosav PET jelzőanyag (^{11}C -leucin) felhasználásával a következő kérdésekre kerestünk válaszokat:

8. Fokozott ^{11}C -leucin felvételt mutat-e az angióma régiója?

9. Ha igen, mi a mechanizmusa az abnormálisan megnövekedett tracer felvételnek: fokozott fehérjeszintézis és/vagy fokozott aminosav transzport?

10. Hol helyezkednek el ezek a PET abnormitások, és mennyire függenek össze az angiómával érintett kérgi területek glükóz hipometabolizmusának mértékével?

D. Mindkét félteke érintettsége viszonylag ritka jelenség SWS-ben (~15%), ezért az agyi képalkotó és klinikai karakterisztikája ennek a szindróma alcsoportnak nem kellőképpen tisztázott. Egy kétoldali SWS-es gyermekek adatait felhasználó retrospektív tanulmányban megvizsgáltuk az összefüggést az FDG PET-el detektálható agykérgi glükóz hipometabolizmus mintázata, mértéke valamint a klinikai lefolyás súlyossága között. A következő felvetéseket vizsgáltuk:

11. Minden kétoldali agyi érintettséggel járó SWS-es betegnek (egyformán) súlyos neuro-kognitív sérülése van?

12. Meg tudja-e jósolni az agykérgi glükóz hipometabolizmus mintázata és súlyossága a kedvezőtlen neurológiai kimenetelt?

13. Különösképpen kedvezőtlen jel-e a homotópikus kétoldali károsodás?

III. BETEGANYAG

Vizsgálatainkba bevont betegek egy FDG PET adatbázisból kerültek kiválasztásra. Ez az adatbázis 110 SWS-el diagnosztizált beteget (többnyire gyermeket) foglal magába. Az FDG PET vizsgálatok egy része a University of California at Los Angeles egyetemen (n=50; 1986-1993), míg az analízisek többségében felhasznált PET felvételek a Children's Hospital of Michigan (CHM) PET Központjában (n=60; 1994-2010) készültek. Számos gyermeket klinikailag követtek intézetünkben (CHM) vagy részesei voltak egy prospektív, longitudinális klinikai/agy képkalkoló kutatási projektnek. Így a betegek jelentős részének (n=32) több PET vizsgálata is volt bizonyos idő különbséggel. Agyi MRI vizsgálatok rutinszerűen történtek 2003-tól a CHM-ben (a korábbi betegeknél az MRI gyakran más intézetben készült), és mindig tartalmaztak T1 és T2 súlyozott kontrasztanyag nélküli, valamint T1 súlyozott posztkontraszt felvételeket (egyéb MRI szekvenciák mellett). A kutatási projekt keretében 2008. évet követően kerültek rutinszerűen alkalmazásra többek között az SWI és DTI szekvenciák az SWS-es betegeknél. Vizsgálataink során összesen 35 egyoldali intrakraniális károsodással bíró beteg PET és/vagy MRI adatát használtuk fel kvantitatív analízisre; ezen felvételek mindegyike intézetünkben készült. Tizennégy betegnek volt továbbá kétoldali agyi érintettsége; az ő PET képeit csak kvalitatíve (vizuálisan) értékeltük. Az egyes cikkek 'Módszerek' bekezdése részletesen taglalja az adott tanulmányra vonatkozó specifikus beválasztási és kizárási kritériumokat.

IV. VIZSGÁLATOK ÖSSZEFOGLALÁSA

1. The role of the thalamus in neuro-cognitive dysfunction in early unilateral hemispheric injury: A multimodality imaging study of children with Sturge-Weber syndrome

[Alkonyi és munkatársai, *European Journal of Paediatric Neurology* 2010 Sep;14(5):425-33.]

A talamusz az agy egyik fő reléközpontja és mind direkt (vénás elfolyási zavar útján), mind indirekt módon (a kortikotalamikus kapcsolatok révén) érheti károsodás SWS-ben. A talamusz része a kognitív funkciókért felelős komplex hálózatnak. Strukturális és funkcionális károsodását SWS-ben és annak potenciális szerepét a kognitív kimenetelben még nem pontosan ismerjük.

Jelen vizsgálatunk során 20 prospektív módon gyűjtött, egyoldali intrakraniális angiómával bíró SWS-es beteg DTI és FDG PET képkalkoló adatát használtuk fel (11 lány, 9 fiú; életkor: 3-12.4 év), hogy kiértékeljük az érintett oldali talamusz károsodását, abnormitásának mértékét. ROI módszert alkalmazva átlagos talamikus FA és MD értékeket, ill. azok aszimmetriáját, valamint a glükóz metabolizmus aszimmetriákat mértünk és viszonyítottunk egészséges gyermekekből álló kontroll csoportok értékeihez. Ezen mért értékeket továbbá az érintett oldali kérgi glükóz hipometabolizmus kiterjedésével, ill. neuropszichológiai változók (IQ és finommotoros funkció) korreláltattuk.

A kétoldali talamusz glükóz metabolizmusának aszimmetriája szignifikánsan ($p=0.001$) nagyobb volt az SWS csoportban, mint a kontroll csoportban, ami az érintett oldali talamusz hipometabolizmusát jelzi. Habár egyik oldali talamusz FA és MD értékei sem tértek el életkorra korrigálást követően a normáltól, az FA aszimmetria szignifikánsan magasabb volt bal féltekei érintettség esetén mint a normál kontrollokban (alacsonyabb FA az angióma oldali talamuszban; $p=0.019$). Emelkedett MD asszimmetriára hasonló trendet találtunk. A talamusz glükóz

metabolikus asszimetriájának mértéke szignifikánsan korrelált az MD asszimetriával ($r=-0.69$; $p=0.001$), az angióma oldali agykérgi hipometabolizmus kiterjedésével ($r=-0.75$; $p<0.001$), valamint a betegek IQ-jával ($r=0.59$; $p=0.006$). A bal féltekei angiómával rendelkezők alcsoportjában ($N=13$) a talamikusz glükóz metabolizmus asszimetriája az IQ független prediktora maradt a kor és a kortikális hipometabolizmus kiterjedésének statisztikai kiküszöbölését követően is ($r=0.81$; $p=0.002$). Az angiómával ellenoldali kéz rosszabb finommotoros funkciója szorosan korrelált a talamusz glükóz metabolikus asszimetriájával ($r=-0.66$; $p=0.002$), de nem korrelált a talamusz DTI paramétereivel.

Eredményeink azt mutatják, hogy a féltekei károsodás egyoldali SWS-ben jelentősen érinti a talamusz mikrostruktúráját és metabolizmusát is. Ez az abnormalitás szorosan összefügg a betegek kognitív funkciójával. Az angióma oldali talamusz FDG PET-el detektálható metabolikus károsodása egyszerű, független, megbízható markere az egyoldali intrakraniális angiómával járó SWS neuro-kognitív kimenetelének.

2. Focal white matter abnormalities related to neurocognitive dysfunction:

An objective diffusion tensor imaging study of children with Sturge-Weber syndrome

[Alkonyi és munkatársai, *Pediatr Research*, 2010 Jan;69(1):74-9.]

Nemrégiben közölt adatok arra utalnak, hogy egyoldali SWS-ben az angióma oldali fehérállomány volumencsökkenésének mértéke jobb prediktív markere lehet a neuro-kognitív funkcióknak, mint a szürkeállományi atrófia. A fehérállomány ezirányú vizsgálata rendkívül releváns, hiszen bizonyos kortiko-kortikális és kortiko-szubkortikális fehérállományi összeköttetések fontos szerepet játszanak motoros és egyéb neuro-kognitív funkciókban. Jelen vizsgálatunkkal olyan fehérállományi régiókat kívántunk azonosítani, melyek gyakran érintettek SWS-ben. További célunk volt, hogy izoláljuk azokat a fehérállományi fókuszokat, melyek diffúziós tulajdonságai összefügghetnek kognitív ill. finommotoros funkciókkal, illetve szerepet játszhatnak azok károsodásában.

Vizsgálatunkba 15 egyoldali intrakraniális angiómával rendelkező SWS-es beteget (életkor: 3-12.4 év) vontunk be, és adataikat 11 egészséges gyermek (életkor: 6-12.8 év) adataival vetettük össze. A Tract Based Spatial Statistics (TBSS) nevű DTI feldolgozási módszert alkalmaztuk, hogy voxel-csoport (cluster) szinten, objektív módon hasonlítsuk össze a lokális FA és MD értékeket a két csoport között az életkorbeli különbségek statisztikai kiküszöbölése mellett. Az SWS csoporton belül a fehérállományi FA és MD értékeket voxel-cluster szinten korreláltattuk a betegek IQ-jával és a finommotoros funkciót jellemző pontszámokkal, az életkorhoz kötődő fejlődési tényezőt kiküszöbölve. A szignifikancia alsó határát $p<0.01$ -ben és legalább 3 voxelből álló clusterben állapítottuk meg.

Több lebenyre kiterjedő, kétoldali (többnyire angióma oldali; ipszilatarális) fehérállományi régiók mutattak csökkent FA-t a kontrollok azonos régióihoz képest (átlagos FA ezekben a régiókban: 0.56 vs. 0.74), míg az MD növekedés az angióma oldali hátsó fehérállományra korlátozódott (átlagos MD: 0.882×10^{-3} mm²/s vs. 0.765×10^{-3} mm²/s). Az angióma oldali prefrontális fehérállományban detektáltunk továbbá olyan voxel-clustereket, melyek FA értéke egyenesen korrelált a betegek IQ-jával (értéktartomány: 47-128; átlag: 76). Az ipszilatarális hátsó parietális fehérállományi régiók MD növekedése alacsonyabb IQ-val függött össze. A legerősebb (inverz) korreláció a voxelek MD értéke és az érintett kéz finommotoros funkciója között az angióma oldali (motoros pályákat magába foglaló) frontális területen volt fellelhető.

Vizsgálatunkkal mindkét féltekét érintő (döntően ipszilaterális) mikrostrukturális elváltozásokat igazoltunk egyoldali intrakraniális angiómával bíró SWS-es betegekben. Érdekes módon annak ellenére, hogy az MRI és PET vizsgálatok csupán néhány betegben jeleztek (általában enyhe) frontális abnormitást, a jelen analízis csoport szintén mutatott csökkent FA-jú frontális fehérállományi régiókat, mely ezen anterior régió általános érintettségét sejteti. A kognitív és finommotoros diszfunkció specifikus ipszilaterális fehérállományi régiók károsodásával függhet össze.

3. Transient focal cortical increase of interictal glucose metabolism in Sturge-Weber syndrome: Implications for epileptogenesis

[Alkonyi és munkatársai, *Epilepsia*, 2011 Jul;52(7):1265-72.]

Korábbi tanulmányok beszámoltak néhány SWS-es csecsemőről, akiknél PET-tel nem sokkal az első epilepsziás konvulziót követően interiktálisan fokális szürkeállományi glükóz *hipermetabolizmust* észleltek. Hogy jobban megértsük ezt a különleges funkcionális mintázatot, megvizsgáltuk a kortikális glükóz anyagcsere növekedés klinikai vonatkozásait és időbeli változását SWS-ben szenvedő gyermekekben.

PET adatbázisunkból választott 60 csecsemő és gyermek (életkor: 3 hónap-15.2 év) FDG PET felvételét néztük át fokális kortikális glükóz anyagcsere csökkenést és növekedést (hipometabolizmust és *hipermetabolizmust*) keresve. Harminckét beteg rendelkezett 2 vagy több, utánkövetéses PET vizsgálattal; ezek többsége egy prospektív, követésen alapuló klinikai/képző tanulmány alanya volt. A betegek életkorát, epilepsziával összefüggő változóit és az epilepszia-sebészeti műtét előfordulásának gyakoriságát hasonlítottuk össze glükóz *hipermetabolizmust* mutató és nem mutató betegek között. A fokálisan megnövekedett cukoranyagcserét a `standardized uptake value` (SUV) angioma oldali/ellenoldali hányadosával kvantifikáltuk, majd ezt követően az epilepsziával összefüggő változókkal korreláltattuk.

Interiktális, agykérgi glükóz *hipermetabolizmus* a leptomeningeális angioma oldalán 9 betegnél volt kimutatható, és leggyakrabban frontálisan fordult elő. Ezen 9 beteg életkora (átlag: 1.9 vs. 4.5 év; $p=0.022$), valamint PET vizsgálatuk és első epilepsziás roszullétük közötti időintervallum (átlag: 1.0 vs. 3.6 év; $p=0.019$) alacsonyabb volt, mint a "csak" hipometabolizmust mutató betegek esetében. A kortikális *hipermetabolizmus* mindig átmenetinek bizonyult és kórosan csökkent glükóz anyagcserébe váltott át abban az 5 betegben, ahol utánkövetéses PET történt. A két évesnél fiatalabb betegek 28%-ában volt észlelhető glükóz *hipermetabolizmus*. Korai *hipermetabolizmust* mutató betegek gyakrabban szorultak epilepsziasebészeti eljárásra, mint az azt nem mutatók (5/8 vs. 10/43; $p=0.039$).

Az interiktális fokális glükóz *hipermetabolizmus* gyakori jelenség fiatal (2 évnél fiatalabb) SWS-es betegeknél, és legtöbbször röviddel az első klinikai epilepsziás roham megjelenése előtt vagy után észlelhető. Szöveti hipoxia okozta excitotoxikus károsodás lehet az egyik valószínű magyarázata ennek a paradoxnak tűnő jelenségnek. Korai agykérgi cukoranyagcsere növekedés későbbi funkcionális (metabolikus) károsodást, és valószínűleg kedvezőtlenebb roham-kontrollt vetít előre.

4. Increased L-[1-¹¹C]leucine uptake in the leptomeningeal angioma of Sturge-Weber syndrome: a PET study

[Alkonyi és munkatársai, *Journal of Neuroimaging*, 2011 Jan 11.; Epub ahead of print]

A leptomeningeális angiómát, az SWS-t jellemző intrakraniális léziót tradicionálisan statikus fejlődési rendellenességként tartották számon. Ezt a nézetet megkérdőjelezve, új hisztopatológiai adatok az angiómában és az azzal érintkező agykérgi szövetben zajló endoteliális proliferációra hívták fel a figyelmet. A jelölt aminosav felvételét detektáló L-[1-¹¹C]leucin PET egy ígéretesnek tűnő indirekt, *in vivo* módszer, mely a szöveti fehérjeszintézis mértékének becslése révén alkalmas a fokozott sejtproliferáció (turnover) kimutatására.

Jelen vizsgálatunk során 7 egyoldali SWS-ben szenvedő gyermek (életkor: 3 hónap-13 év) L-[1-¹¹C]leucin PET adatait analizáltuk. Elsődleges célunk az volt, hogy feltárjuk vajon az angióma által érintett hátsó agyi területeken ill. az általában kevésbé károsodott frontális régiókban fokozott aminosav transzport és/vagy fehérjeszintézis mutatható-e ki. Összefüggést kerestünk továbbá a leucin felvétel mértéke és a glükóz PET-tel mért cukor hipometabolizmus között. A kvantifikációt az SUV angióma oldali mínusz ellenoldali aszimmetria felhasználásával végeztük. A további jelzőanyag kinetikai elemzést a dinamikus L-[1-¹¹C]leucin PET Patlak grafikus módszerrel történő analízisével végeztük. Továbbá, egy SWS-es csecsemő hemiszferektómiája során rezekált agyi és angiómaszövetben immunhisztokémiai módszerekkel vizsgáltuk a vaszkuláris proliferatív aktivitást, mint a fokozott aminosav felvétel egyik potenciális patológiai hátterét. Ennek keretében többek között Ki-67 és VEGF-A immunfestések történtek.

Fokozott leucin felvételt észleltünk a 7 vizsgált beteg közül 6-nál az angióma területén (átlagos SUV asszimmetria: 15.1%). Kevésbé markáns leucin felvételbeli növekedést mutattunk ki az érintett oldali frontális agykéregben 4 beteg esetében (átlagos növekedés: 11.5%). A fokozott leucin felvételt elsősorban a megnövekedett aminosav transzport (a 4-ből 3 esetben) és a fehérjeszintézis növekedése okozta, mely fokozott volt 4-ből 2 esetben. A magasabb leucin felvétel súlyosabb glükóz anyagcserebeli csökkenéssel járt ($r=-0.82$, $p=0.047$). Az epilepsziasebészeti beavatkozáson átesett csecsemő rezekált szövetmintáiban endotélsejt proliferációra és aktív angiogenezisre utaló jeleket (5-10%-os proliferatív indexet és erős endotélsejt VEGF-A immunopozitivitást) detektáltunk.

Az angióma területén mért fokozott leucin transzport és fehérjeszintézis, valamint a rezekált angiómában talált endotélsejt proliferáció és angiogenezis támogatja a hipotézist, hogy a vaszkuláris rendellenességben (és valószínűleg az érintett agyszövetben is) folyamatos átépülés és ezzel összefüggő proliferatív aktivitás zajlik. A jelölt leucin felvételének mértéke jó markere lehet az agyszöveti károsodáshoz vezető kórszövettani folyamatok aktivitásának felmérésére SWS-ben.

5. Clinical outcome in bilateral Sturge-Weber syndrome

(Alkonyi és munkatársai, kézirat a *Pediatric Neurology*, 2011 Jun;44(6):443-9.)

Az SWS-ben szenvedő betegek közel 15%-ának kétoldali intrakraniális érintettsége van. A klinikai prognózisa ennek a ritka betegcsoportnak általában rendkívül kedvezőtlen, s ezen betegeket gyakran kizárják műtéti kezelés megfontolásából. Bilaterális SWS klinikai és agyi képalkotó jellemzői nem kellően tisztázottak. Jelen retrospektív vizsgálatunk célja tehát az volt, hogy demonstráljuk a bilaterális SWS klinikai és agyi képalkotó jellegzetességeit. Olyan képalkotó prognosztikai tényezőket kívántunk továbbá keresni, melyek a hosszútávú kedvezőtlen kimenetel (súlyos kognitív károsodás és kontrollálatlan epilepszia) esetleges korai jelzői lehetnek.

Az adatbázisunkban szereplő 110 SWS-es beteg FDG PET vizsgálatait átnézve olyan eseteket kerestünk, ahol mindkét agyi félteke érintettsége igazolható volt (és CT-vel vagy MRI-vel is alátámasztott). Ezen betegeknél összefüggést kerestünk az epilepsziával kapcsolatos tényezők, a hemiparézis jelenléte, a fejlődésbeli visszamaradottság foka, valamint a csökkent glükóz anyagcserét mutató agykérgi területek kiterjedése és elhelyezkedése között.

Tizennégy esetben (az összes beteg 12.7%-a; életkor a PET vizsgálat idején: 8 hónap-21 év) találtunk kétoldali intrakraniális károsodást. A PET vizsgálat tipikusan aszimmetrikus eloszlású glükóz metabolizmus csökkenést jelzett ezeknél a betegeknél. Habár a korai kezdetű epilepszia nem szükségszerűen vezetett kontrollálhatatlan rohamokhoz, az egyik teljes féltekét érintő glükóz hipometabolizmus mindig rossz roham-kontrollal járt. A frontális agykéreg kétoldali hipometabolizmusa súlyos neuro-kognitív fejlődési zavarral függött össze. Érdekes módon mindkét autisztikus jellegzetességeket mutató beteg PET-je kétoldali (aszimmetrikus) temporális glükóz hipometabolizmust mutatott más régiók érintettsége mellett. Hemiparézis jelenléte szuperior frontális (döntően motoros kéreg) régiók hipometabolizmusával járt együtt. Három beteg esett át epilepszia-sebészeti műtéten, mely kedvezőbb roham-kontrollhoz és/vagy fejlődésbeli javuláshoz vezetett.

A neurológiai komplikációk mértéke és a klinikai lefolyás igen változékony kétoldali SWS-ben, és nagymértékben összefügg az agykérgi károsodás mintázatával és kiterjedésével. Kétoldali frontális lebeny hipometabolizmus súlyos fejlődésbeli visszamaradással, kedvezőtlen kimenetellel jár, míg kétoldali temporális lebenyi hipometabolizmus gyakran észlelhető az autizmus tüneteit mutató betegeknél. Fontos azonban kiemelni, hogy elfogadható roham-kontroll és enyhe/közepes fokra korlátozott neuro-kognitív fejlődési zavar érhető el a betegek mintegy felében idegsebészeti beavatkozással vagy anélkül.

V. EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

- 1.** Az ipszilaterális (angióma oldali) talamusz gyakran csökkent glükóz metabolizmust mutat SWS-ben, és ez a károsodás szorosan összefügg az agykérgi károsodás kiterjedésével.
- 2.** Azokban a betegeknél, akiknek bal féltekei angiómája van, a talamusz metabolikus és mikrostrukturális károsodása a neuro-kognitív kimenetel egyszerű, de megbízható és független képalkotó markere lehet.
- 3.** Egyoldali intrakraniális angiómával rendelkező betegeknél a fehérállományi mikrostrukturális eltérések nemcsak ipszilaterálisan, hanem bizonyos mértékben kontralaterálisan is jelentkezhetnek az angiómához viszonyítva.
- 4.** Mindazonáltal a kognitív funkció (IQ) és az angiómával ellentétes oldali kéz finommotoros funkciója fokális ipszilaterális fehérállományi károsodásokkal függ össze.
- 5.** A többnyire frontálisan jelentkező kérgi glükóz *hiper*metabolizmus gyakran fordul elő fiatal SWS-es betegeknél. Ezek a megnövekedett cukoranyagcserét mutató interiktális fókuszok általában az első epilepsziás rohamot röviddel megelőzően vagy azt nemsokkal követően jelentkeznek.

- 6.** A kérgi *hipermetabolizmus* átmeneti és egy azt követő cukoranyagcsere csökkenést (hipometabolizmust) vetít előre.
- 7.** Epilepsziasebészeti eljárást igénylő kontrollálatlan epilepszia gyakoribb olyan betegeknél, akiknek korai kérgi glükóz *hipermetabolizmusuk* van, mint olyanoknál, akiknél nem mutatható ki ilyen mintázat. Ez az összefüggés azt sugallja, hogy korai kérgi *hipermetabolizmus* gyógyszerrezisztens epilepsziát vetít előre.
- 8.** A leptomeningeális angióma régiója SWS-es betegeknél fokozott ^{11}C -leucin felvételt mutat, melynek fő mechanizmusa a megnövekedett aminosav transzport.
- 9.** Magasabb leucin felvétel súlyosabb kérgi cukoranyagcsere csökkenéssel párosul az angióma területén.
- 10.** Az angióma régiójában észlelt fokozott leucin transzport és fehérjeszintézis proliferatív aktivitást jelez, mely valószínűleg vaszkuláris átépüléssel függ össze. A szövettani eredményünk is támogatja az aktív vaszkuláris proliferáció jelenlétét az angióma szövetben.
- 11.** A kétoldali agyi érintettséggel rendelkező betegek neuro-kognitív funkcióját nagymértékben meghatározza a cerebrális sérülés kiterjedése és lokalizációja. Adataink alapján az epilepszia korai kezdete nem szükségszerűen vezet súlyosabb klinikai kimenetelhez ezeknél a betegeknél.
- 12.** Egyoldali teljes féltekei sérülés vagy kétoldali homloklebenyi károsodás kedvezőtlenebb szellemi kimenetellel és kedvezőtlenebb epilepszia-kontrollal jár együtt bilaterális SWS-ben.
- 13.** Megfelelő rohamkontroll és enyhe/mérsékelt fokra korlátozott fejlődési zavar érhető el a kétoldali SWS-el bíró betegek mintegy felében epilepsziasebészeti eljárással vagy anélkül.

VI. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Legnagyobb köszönet mindenekelőtt Dr. Juhász Csabát illeti, aki több mint két évig tudományos vizsgálataim vezetője volt. Szoros munkatársi és baráti kapcsolatunk gyümölcse a fenti dolgozatban összefoglalt számos eredmény. Optimista hozzáállása, kiváló problémamegoldó képessége nélkülözhetetlen volt munkám során. Külön köszönet illeti Dr. Pfund Zoltán adjunktus urat, akinek ösztönzésére ebben a kiváló amerikai kutatólaboratóriumban dolgozhattam. Tapasztalatai, melyeket megosztott velem, valamint szakmai támogatása rendkívül hasznosak voltak mind az Amerikában töltött idő, mind klinikai és kutató munkám során. Természetesen hála illeti mindazon családokat, akik gyermekük jövőbeli gyógyulásának reményében önkéntesen részt vettek MRI és PET vizsgálatainkban.

Köszönöm Komoly Sámuel professzor úrnak, hogy szükség esetén mindig őszintén fordulhattam hozzá és számíthattam támogatására.

Hálás köszönet szüleimnek, testvéremnek és menyasszonyomnak a szeretetért, segítségért és lelki támaszért, amit az elmúlt olykor izgalmas, olykor nehéz években nyújtottak.